

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Basel

(Vorsteher: Prof. Dr. A. Werthemann)

Arbeit unter Leitung von Prof. Dr. S. Scheidegger

FIBROADENOMA MAMMAE MIT MALIGNER ENTARTUNG

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

CHRISTINE HOFSTETTER

von Bolken SO

VERLAG P. G. KELLER - WINTERTHUR 1965

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Basel

(Vorsteher: Prof. Dr. A. Werthemann)

Arbeit unter Leitung von Prof. Dr. S. Scheidegger

FIBROADENOMA MAMMAE MIT MALIGNER ENTARTUNG

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

CHRISTINE HOFSTETTER

von Bolken SO

VERLAG P. G. KELLER - WINTERTHUR 1965

Von der Medizinischen Fakultät genehmigt auf Antrag von
Prof. Dr. med. S. Scheidegger.

Tag der Promotion: 1. Juni 1965



Einleitung

In der vorliegenden pathologisch-anatomischen Arbeit handelt es sich um die Darstellung der sarkomatös malignen Entartung eines Fibroadenoms der Mamma. 17 Jahre vor dem Tode war zum ersten Mal der Verdacht auf atypische Epithelbildung geäußert worden. 13 Jahre später trat ein lokales Rezidiv auf. Nach drei Jahren kam es zur Entwicklung von Lungenmetastasen, welche zum Tode führten. Bei der Autopsie zeigten sich sehr verschiedenartige histopathologische Befunde des Tumors. Es konnte das Fibroadenom als Ausgangspunkt der malignen Geschwulst nachgewiesen werden.

Die sarkomatöse Entartung eines Fibroadenoms gilt als extrem selten. Es muss dabei die Frage der Induktion eines sekundären Tumors durch die primäre Geschwulst in Betracht gezogen werden.

Eigene Untersuchung

Frau E. W., 61 Jahre alt.

Aus der Anamnese ist bekannt, dass die Frau vor 30 Jahren wegen einer Lungentuberkulose zur Kur in Davos weilte, nach welcher sie wieder völlig gesund wurde. Vor 17 Jahren trat zum ersten Male eine Schwellung in der linken Brustdrüse auf. Die histologische Untersuchung der Probeexcision ergab eine Mastopathia cystica, wobei bereits der dringende Verdacht einer malignen Entartung geäussert wurde. Es wurde eine einfache Excision des Knotens vorgenommen. 13 Jahre später traten im Bereich der Operationsnarbe schmerzhaftige Gewebsverhärtungen auf. Die histopathologische Diagnose nach Exstirpation des Drüsenkörpers lautete: Malignes Fibroneurinom. Histologisch erwies sich der Tumor als aus Faserzügen aufgebaut, die zum Teil wirbelartig angeordnet waren. In van-Gieson-Färbung nahmen die meisten der Faserzüge keine Bindegewebefärbung an. Das Gewebe wurde als fibroneuraler Tumor aufgefasst. Unruhiges Zellbild und unscharfe Absetzung gegenüber der Umgebung liessen auf Malignität schliessen. Es wurde darauf eine radikale Mastektomie vorgenommen mit anschliessender Bestrahlung (Chirurgische Universitätsklinik Basel, Vorsteher: Prof. R. Nissen). Histologisch fand sich in der Randzone noch ein kleiner Fibroneurinomrest in stark fibrös umgewandeltem Fettgewebe.

Von da an wurde die Frau während der letzten vier Jahre ihres Lebens mehrmals in der Chirurgischen Universitätsklinik Basel, in der Medizinischen Universitätsklinik Basel (damaliger Vorsteher: Prof. H. Staub) und in der Medizinischen Universitätspoliklinik Basel (Vorsteher: Prof. O. Gsell) gepflegt. Ein Jahr vor dem Tode traten in der rechten Thoraxhälfte heftige, bohrende Schmerzen auf. Bei der Durchleuchtung fand sich ein eigrosser Schatten im Mittelfeld der rechten Lunge. Bei der Probethoracotomie sah man, dass es sich um einen inoperablen, malignen Tumor handelte, der sich von der rechten Lunge über die Pleura parietalis ausbreitete und gegen Rippen und Wirbelsäule vorwuchs. Bei der histologischen Untersuchung fanden sich Schwartenbildungen und ausgedehnte Lungennarben mit chronischem Emphysem, Induration und mit Bronchiolusregeneraten. Der Tumor war wiederum faserig aufgebaut, wobei sich nun zwischen den Faserzügen von Epithel ausgekleidete Schläuche befanden. Das auskleidende Epithel war kubisch bis niedrig zylindrisch.

Überall im Stützgewebe kam es zu schwerer Entzündung, wobei sich viele eosinophile Leukozyten fanden. Das erstmalig auftretende Bild der Drüsenschläuche erinnerte an eine primäre Pleurageschwulst, so dass die Vermutungsdiagnose: Malignes Pleuraendotheliom gestellt wurde. Trotz der anschliessend eingeleiteten Cytostaticatherapie verschlechterte sich der Zustand der Patientin stetig. Nach einem Jahr wurden unterhalb der rechten Mamma, in der rechten Axillargegend sowie über der rechten Scapula flache Tumoren festgestellt, die mit der Unterlage fest verwachsen waren. Es stellte sich eine zunehmende Herzinsuffizienz und Dyspnoe ein, bedingt durch Hydrothorax und Atelektase der rechten Lunge. In der linken Lunge fanden sich mehrere, schnell an Grösse zunehmende Rundschatten, vergrösserte Lymphknoten wurden nie palpiert. In der rechten Mamma wurden keine Knoten gefunden. Unter einer nur noch symptomatischen Therapie kam die Patientin innerhalb von zwei Monaten ad exitum. Die abschliessende klinische Diagnose lautete: Pleuraendotheliom rechts mit Metastasen in die linke Lunge, Status nach Ablatio mammae links wegen malignem Fibroneurinom, Herzinsuffizienz.

Die 9 Stunden nach dem Tode vorgenommene *Autopsie* S.N. 1452/61 ergab (Protokoll auszugsweise):

Leiche einer alten, abgemagerten Frau von mittlerer Grösse. Die Kopfbehaarung ist stark ergraut, die übrige Körperbehaarung von weiblichem Typus. Die Pupillen sind rund, die linke mittelweit, die rechte etwas weiter. Die linke Mamma fehlt; es findet sich auf der linken Thoraxseite eine quer verlaufende Operationsnarbe von 32 cm. Rechts zeigt der Thorax auf der Vorderseite sowie lateral mehrere, zum Teil kindskopfgrosse, feste Knoten. Es findet sich hier eine 47 cm lange Operationsnarbe, die von unterhalb der rechten Mamma bis zur Wirbelsäule verläuft. Der Unterbauch weist eine 13 cm lange Operationsnarbe auf. Das subcutane Fettgewebe ist in mässiger, blassgelber Schicht vorhanden.

Bauchsitus: Die Leber überragt den Rippenbogen um einen Querfinger. Das mässig fetthaltige grosse Netz ist mit der Bauchwand stark verwachsen. Die etwas vergrösserte Milz erreicht den Rippenbogen. Das Zwerchfell steht rechts im 7., links im 6. Intercostalraum.

Brustsitus: Die linke Lunge sinkt bei Eröffnung des Thoraxraumes zurück. Die rechte Lunge ist nicht sichtbar; es findet sich hier eine grosse, den Pleuraraum ausfüllende, stark zerfallende Tumormasse. Nach Abpräparieren der Thoraxmuskulatur der rechten Thoraxwand sind mehrere, bis kindskopfgrosse, gut abgegrenzte Vorwölbungen erkennbar. Bei Schnitt in diese Vorwölbungen entleeren sich weiche Massen. Die rechte Lunge ist mit der Thoraxwand verwachsen.

Der Herzbeutel ist völlig obliteriert; das Herz ist grösser als die Leichenfaust und sehr schlaff. Die rechte Kammer ist deutlich erweitert. Die Coronarien sind mittelweit und zart. Das Myokard zeigt eine braune Farbe und ist feucht und zerreisslich.

Die linke Lunge zeigt mehrere, bis hühnereigrosse Gewebeknoten, die zum Teil im Zentrum zerfallen. Die Bronchien sind mittelweit, die Schleimhaut stark gerötet. Die Gefässe sind mittelweit und zart. Die Lymphknoten sind klein und weich.

Der rechte Hauptbronchus ist nach seinem Abgang aus der Trachea nicht mehr durchgängig. Die rechte Lunge zeigt mehrere, von einer 2—3 mm dicken, weissen Kapsel umgebene Geschwulstherde. Die Haupttumormasse reicht von der Kuppe des rechten Pleuraraumes bis zum Zwerchfell. Sie dringt lateral durch die Brustwand hindurch und wächst in die oben beschriebenen, bis kindskopfgrossen Ausstülpungen vor.

Der Ösophagus ist mittelweit. Die Trachea ist mittelweit und gerötet. Die trachealen und bronchalen Lymphknoten sind schwarz verfärbt und weich. Die Schilddrüse ist gross und weist auf Schnitt mehrere, kolloidglänzende Knoten auf. Die Aorta ist mittelweit und elastisch und zeigt nur geringe gelbe Intimapolster.

Die Leber ist gross und weist eine glatte Kapsel auf. Die groben Gallenwege sind durchgängig. Die Gallenblase ist klein und enthält wenig eingedickte, braungelbe Galle. Die Milz ist gross, ihre Kapsel zart. Auf Schnitt ist die Pulpa abstreifbar.

Beide Nieren sind gross und liegen in einem mässig ausgebildeten Fettgewebslager. Die Faserkapseln lassen sich gut abziehen, die Nierenoberflächen sind glatt. Die Rinde ist mittelbreit und vom Mark gut abgegrenzt. Die mittelgrossen Nierenbecken werden von einer zarten Schleimhaut ausgekleidet. Die Ureteren sind schlank, die Harnblase ist klein. Der Uterus ist mittelgross, im Cavum uteri finden sich flache Mucosa-Knoten. Die Tuben sind unterbrochen (operative Resektion). Die Ovarien sind mittelgross und zeigen eine ziemlich derbe, von Furchen durchsetzte Faserkapsel. Die Schleimhaut des Magens ist mit Schleim belegt. Die Pylorusmuskulatur ist stark ausgebildet. Dünndarm und Duodenum weisen eine zarte Schleimhaut auf. Das Pankreas ist mittelgross und zeigt einen zarten Läppchenbau von rötlichgrauer Farbe. Die Bauchaorta ist mittelweit und mit geringen, flachen Intimapolstern belegt. Die Femoralvenen sind zart.

Der Schädel sägt sich mittelhart. Die Dura haftet dem Schädeldach fest an. Die venösen Blutleiter enthalten wenig dunkles, flüssiges Blut. Die basalen Hirngefässe sind zart. Das Gehirn zeigt eine eher feste Konsistenz. Die Hypophyse ist gross.

Mikroskopische Untersuchung

Lunge: Die Lunge zeigt einen faserig gebauten Tumor, in dem sich Faserbündel finden und dessen Zellen an fibröse Elemente erinnern. Es kommt zur wesentlichen Vaskularisation und manchmal auch zu einer gewissen Hyalinisierung. In der Geschwulst selbst kommen zudem adenomatöse Formationen vor. Der Tumor zeigt somit teilweise einen deutlichen fibroadenomatösen Aufbau. Eine wesentliche Entdifferenzierung besteht nicht. Die fibröse Komponente ist die dominierende und stärker wachsende; sie infiltriert vor allem das Lungengewebe. Der adenomatöse Anteil ist ausgereifter. Zentral in den Knoten kommen etwa Nekrosen vor. Ein einzelner Knoten des Lungengewebes zeigt den reinen Bau des Fibroadenoms. Auch hier sind fibröse und adenomatöse Anteile zu unterscheiden, wobei der fibröse Anteil auch da überwiegt, der adenomatöse deutlich zurücktritt. In einzelnen grösseren Bronchialästen findet sich Plattenepithel als auskleidendes Epithel anstelle des Flimmerepithels.

Mamma. Die Mamma zeigt einen überwiegend adenomatösen Tumor. Die Geschwulst weist oft endotheliomatöse Anteile auf. Es kommt zur Bildung eigentlicher Spalten, welche an Gefässe erinnern. Solche Spalten werden von spindeligen oder endothelähnlichen Elementen ausgekleidet. Dann ändert sich das histologische Bild wiederum und es findet sich ein fast spindelzelliger Geschwulsttyp. Der Tumor ist vielfach entdifferenziert, er zeigt spindelige, endotheliomatöse, dann fibröse und

fibroadenomatöse Anteile. An einzelnen Stellen sind auch myxomatöse Umwandlungen vorhanden.

Niere: Die Metastase zeigt wiederum das gleiche Bild wie der Tumor in der Lunge. Der Tumor ist hier öfters spindelzellig und stark vaskularisiert. Er weist wiederum diese Inseln von Epithelzellen auf, welche Drüsenschläuche bilden. An andern Stellen zeigt der Tumor Nekrosen.

Abschliessende *pathologisch-anatomische Diagnose:* Malignes metastasierendes Fibroadenom der Mamma. Über mannskopfgrosser, nekrotisch zerfallender Recidivtumor der Mamma. Durchwachsung der rechtsseitigen Thoraxwandung und der Brustmuskulatur. Cystisch erweichte Metastasen der Lungen und der Nieren. Status nach Probeexcision aus der linken Mamma (nach Angabe vor 17 Jahren, E. N. 1357/44). Status nach später vorgenommener Probeexcision aus der rechten Mamma und der rechten Lunge (nach Angabe vor vier resp. vor einem Jahr, vgl. E. N. 9882/57 und 18751/60). Carcinose der Pleurablätter, Obliteration der rechten Pleurahöhle, Durchwachsung des Zwerchfells, Kompressionsatelektase der rechten Lunge.

Lungenödem, Dilatation des ganzen Herzens, Obliteration des Herzbeutels, offenes Foramen ovale.

Oligämie der Leber. Schleimhautpolypen der Cervix und des Corpus uteri, Ovaria gyrata. Status nach früher vorgenommener Tubenresektion. Kropfknoten der Schilddrüse. Weitgehende Entfettung der Nebennierenrinde. Hyperplasie der Milz, Lockerung des Milzparenchyms. Schleimige Gastritis. Hyperplasie der Pylorusmuskulatur. Ausgedehnte Verwachsungen des Omentum mit der Bauchwandung. Abmagerung.

Epikrise

Die 61 Jahre alte Frau erkrankte 17 Jahre vor dem Tode an einer Mastopathia cystica; die histologische Untersuchung der Probeexcision liess bereits an eine maligne Entartung denken. Ein Recidiv nach 13 Jahren zeigte histologisch den Bau des malignen Fibroneurinoms und gab die Indikation zur Totalmastektomie. Vier Jahre später starb die Frau an multiplen Lungen- und Pleurametastasen. Diese waren intra vitam histologisch als wahrscheinliches primäres Pleuraendotheliom gedeutet worden. Erst nach der Autopsie und eingehenderen histologischen Beurteilung der Tumormassen konnte der Nachweis erbracht werden, dass ein malignes Fibroadenom der Mamma mit Metastasen vorlag. Es fanden sich in der Pleurageschwulst sehr verschiedenartige histologische Bilder, unter denen das eindeutige Bild des Fibroadenoms der Mamma gefunden werden konnte.

Maligne Formen des Fibroadenoms der Mamma gelten als sehr selten und sind zum Teil recht umstritten. *Stilling* hält es als erster für möglich, dass das Fibroadenom infolge einer Metaplasie sarkomatös entarten könne (zitiert bei Rottino). Viele andere Autoren bestätigen diese Ansicht (Anderson, Willis, Kaufmann, Stewart, v. Albertini, Evans). *Fox* findet in seiner Arbeit über Sarkome in zwei von 60 Fällen ein Fibroadenom als Grundlage des malignen Tumors; *Curran* und *Dodge* teilen in einer ähnlichen Untersuchung ihre 39 Fälle in drei Gruppen ein, wobei eine Gruppe die Sarkome umfasst, die auf dem Boden eines Fibroadenoms entstanden sein können. Spezielles Gewicht legen *Grimes* et al. und *Schultz* und *Brauns* auf die Tatsache, dass ein plötzliches schnelles Wachstum eines seit mehreren Jahren bestehenden Tumors fast immer durch maligne Entartung desselben bedingt sei.

Heber beschreibt in seiner Arbeit vier Beobachtungen:

1. 48 Jahre alte Frau, rezidivierendes Fibroadenom während 7 Jahren. Der Tumor war zuerst vom Bau des intracanaliculären Fibroadenoms mit myxomatösen und myothelialen Wucherungen. Bei einem Recidiv fanden sich Spindelzellen; teilweise hatte sich ein atrophisches Epithel ausgebildet. Die Diagnose lautete auf: Recidivierendes intrakanalikuläres Fibroadenom mit deutlicher Proliferationsneigung des Bindegewebes.
2. 56 Jahre alte Frau, Mastopathia cystica mit fibroadenomatösen Strukturen. Nach 4 Monaten entwickelte sich an derselben Stelle ein spindelzelliges Fibrosarkom.
3. 56 Jahre alte Frau, malignes Myothelioblastom. Hier fanden sich gewucherte Myothelien, welche die Basalmembran der einzelnen, epithelial ausgekleideten Tubuli durchbrachen.
4. 48 Jahre alte Frau, ein während 7 Jahren unverändert gebliebener Knoten zeigte plötzlich ein acceleriertes Wachstum. Die histologische Untersuchung ergab ein intrakanalikuläres Fibroadenom mit hochzylindrischem Epithel, wobei das Bindegewebe vielfach in maligne Strukturen überging. Darin fanden sich Osteoidbälkchen und dem Fibroadenom ähnliche Tubuli, die aber von carcinomatösem Epithel ausgekleidet waren. Die Diagnose lautete auf Carcinosarkom. Nach 15 Monaten traten Metastasen der Kopfhaut auf.

Der Autor erwähnt in der Besprechung, dass somit sowohl das Epithel wie das Bindegewebe und die Myothelien wuchern und entarten können. Fall 1 zeigt die Beziehung des Fibroadenoms zum Cystosarcoma phylloides, Fall 2 und Fall 3 können als Beispiele für eine sarkomatöse resp. myotheliale Entartung aufgefasst werden und Fall 4 weist auf die Möglichkeit der carcinosarkomatösen Entartung hin. Es drängt sich die Diagnose „Maligner Misch tumor“ auf, die jedoch nicht beliebt ist, da sich häufig sekundäre Veränderungen des benignen Teils finden.

Über die Ursache der malignen Entartung werden in jeder Arbeit verschiedene Meinungen vertreten. Nach *Masson* handelt es sich um eine plötzlich eintretende Veränderung der Wachstumsart. *Ott* und *Ruef* sehen in den schnell proliferierenden Zellen des benignen Tumors eine erhöhte Chance der malignen Entartung. Hormonelle Faktoren werden nur in zwei Arbeiten genannt, von *Grimes* et al. die Schwangerschaft und die Menopause von *Curran* und *Dodge*. In der Regression der nicht mehr stimulierten, östrogenabhängigen Fibroadenome soll dabei die Möglichkeit einer Entartung bedingt sein. Reize durch Biopsie, inkomplette Excision und Incision werden von *Grimes* et al. als auslösende Faktoren für das maligne Wachstum angegeben. Andere Autoren erkennen dagegen im Trauma nur eine geringe Bedeutung und erachten die häufigen diesbezüglichen anamnestischen Angaben eher als dem Kausalitätsbedürfnis der Patientinnen entsprechend (*Ott* und *Ruef*, *Mignani*, *Schultz-Brauns*). Nach *Mignani* spielt die Zeit die Hauptrolle in der Entartung. Er betrachtet jedes Fibroadenom als potent maligne. Die übliche operative Entfernung im frühen Stadium sei für das seltene Vorkommen der maligne entarteten Fibroadenome verantwortlich.

Auf experimentellem Gebiet sind vor allem die Arbeiten von *Heiman* zu erwähnen, der ein spontanes Fibroadenom der Ratte 26mal transplantierte und dadurch die sarkomatöse Entartung erreichte (zitiert bei *Har-rington* und *Miller*). Bei solchen wiederholten Transplantationen verschwindet der epitheliale Anteil weitgehend, so dass das praktisch reine Fibrom maligne wird (erwähnt bei *Willis*). Die gleichen Resultate erhielten auch *Oberling* und *Guérin* (bei *Masson* diskutiert).

Pathologisch-anatomisch gesehen sind die aus Fibroadenomen entstandenen Tumoren in bezug auf Grösse, Konsistenz und Farbe sehr verschieden. Die meist pflaumen- bis orangengrossen Massen sind oft derb, öfters dagegen auch fleischig und weicher. Sie werden im allgemeinen von einer für den Chirurgen gut sichtbaren Kapsel umgeben. Diese Kapsel besteht nach Ansicht mehrerer Autoren vor allem aus dem Bindegewebe des Drüsenkörpers, welches durch das expansive Wachstum des Tumors zusammengedrängt werde. Mikroskopisch erscheint diese „Kapsel“ jedoch vom Tumorgewebe durchwachsen, was die häufigen Rezidive nach blosser Ausschälen erklärt (*Robb* und *McFarlane*, *Ott* und *Ruef*). Die Tumoren sind auf ihrer Unterlage meist verschieblich, wenige zeigen invasives Wachstum und eine Unverschieblichkeit gegenüber ihrer Umgebung (vgl. besonders *Mignani*). Eine Einziehung der Mamille ist dagegen nie beobachtet worden. An sekundären Veränderungen finden sich hauptsächlich cystische Erweiterungen einiger Tumorabschnitte sowie gelegentlich Atrophie der Haut über dem Tumor und Ulceration derselben (*Rottino*, *Ott* und *Ruef*, *Fox*, *Anderson*). Ein Seitenunterschied wurde nie fest-

gestellt; die maligne Entartung kam nur bei Frauen vor. In der Regel klagen die Patientinnen nicht über Schmerzen von seiten des Tumors, es wird lediglich der Knoten in der Mamma festgestellt, welcher gelegentlich langsam, meist aber nach längerem stationärem Bestehen rasch grösser wird (*Ott und Ruef, Schultz-Brauns, Anderson, Grimes et al., Curran und Dodge*).

Nach den meisten Autoren betrifft — histologisch beurteilt — die maligne Entartung eines Fibroadenoms hauptsächlich das Stroma. *Mignani* ist jedoch der Meinung, dass die sarkomatöse Entartung seltener sei als die carcinomatöse. Im Verlauf der Entartung finden sich die verschiedenen Übergänge vom Adenofibrom zum Fibroadenom und schliesslich zum Fibrosarkom. *Mignani* unterscheidet dabei drei Stadien mit zunehmendem Malignitätsgrad:

1. Vorhandensein von Zellbündeln, die durch Eosinophilie hervorstechen, in ihrem Aufbau noch regelmässig sind, doch Zellatypien aufweisen.
2. Bestehenbleiben des atypischen Kernmusters, dazu Unregelmässigkeiten in Form und Grösse der Zellen.
3. Stromaproliferation stark im Vordergrund, akzentuierter Grad von Atypie. Das Kanalepithel bleibt aber typisch und erinnert an die Entstehung aus einem Fibroadenom.

Die Veränderungen können aber auch recht wenig kennzeichnend sein, indem mehr degenerative Zeichen vorliegen. Dadurch wird die Differentialdiagnose zwischen einem schon maligne entarteten und einem noch völlig gutartigen, etwas zellreichen Fibroadenom schwierig.

Die Entstehung von sarkomähnlichen malignen Tumoren auf dem Boden eines Fibroadenoms kann dadurch belegt werden, dass sich innerhalb eines Fibroadenoms sarkomatöse Gebiete vorfinden, zum Teil mit Riesenzell-, zum Teil mit Spindelzellbildung (*Ott und Ruef*). *Hartmann* beschreibt ein Fibroadenom mit Riesenzellen, das acht Jahre später als Riesenzellensarkom rezidierte (zitiert bei *Rottino*). Ein immer zellreicher werdendes Stroma beobachteten *Harrington und Miller* in einem mehrmals rezidivierenden Fibroadenom, und *Curran und Dodge* berichten über ein zu Beginn benignes Fibroadenom mit fibrosarkomatösen Metastasen. Im sarkomatös entarteten Stroma sind Gänge und Acini noch vollständig erhalten (*Mignani, Fox*). Gelegentlich findet sich aber auch ein gleichzeitiges Atypischwerden des Epithels, so dass der Tumor das Bild eines Carcinosarkoms annehmen kann (*Robb und McFarlane*). Die aus Fibroadenomen entstandenen malignen Tumoren scheinen oft einen spindelzelligen Aspekt zu haben (*Ott und Ruef, Schultz-Brauns, Willis, v. Albertini*). Diese Beziehung erwähnen auch *Grimes et al.*, die spindelzellige Rezidive eines maligne entarteten Fibroadenoms fanden.

Lokale Rezidive, insbesondere Narbenrezidive, sind die Regel und finden sich bei allen beschriebenen Fällen. Sie treten im allgemeinen früh und vor den Metastasen auf (*Grimes et al., Curran und Dodge, Rottino, Schultz-Brauns*). Diese Rezidivhäufigkeit ist möglicherweise weniger auf eine besonders ausgeprägte Malignität des Tumors zurückzuführen als auf die häufig zu ungenügend weit im Gesunden ausgeführte Excision. Die makroskopisch gut sichtbare Kapsel verleitet den Chirurgen zur blossen Ausschälung; ihre nur mikroskopisch sichtbare Durchwachsung mit Tumorzellen gibt dann zu baldigen Rezidiven Anlass (*Ott und Ruef, Grimes et al.*).

Metastasen scheinen im allgemeinen erst spät aufzutreten. Sie entstehen hauptsächlich hämatogen, vor allem in die Lunge und gelegentlich ins Skelettsystem. Milz und Herz zeigten sich in je einem Fall betroffen (*Rottino, Ott und Ruef, Schultz-Brauns, Anderson, Curran und Dodge*). Über lymphogene Metastasen gehen die Angaben der verschiedenen Autoren auseinander: Die regionären Lymphknoten waren in vielen Fällen palpabel, doch fanden sie sich histologisch meist nur entzündlich verändert (*Rottino, Curran und Dodge, Harrington und Miller*). Sicher nachgewiesene Lymphknotenmetastasen finden sich in drei Fällen von *Ott und Ruef* und in mehreren Fällen von Carcinosarkom, wo sie wahrscheinlich durch den carcinomatösen Anteil des Tumors bedingt sind (*Rottino, Curran und Dodge*). Andere Autoren haben keine Lymphknotenmetastasen beobachtet und halten sie für sehr selten (*Schultz-Brauns, Anderson*). Soweit Angaben über das histologische Bild der Metastasen vorliegen, entsprechen sie dem Primärtumor (*Willis, Curran und Dodge*).

Die statistischen Angaben über den Tumor sind, dem kleinen Krankengut entsprechend, sehr ungenau und widersprechend. Sie sind oft schwierig zu beurteilen, da besonders im amerikanischen Schrifttum die Begriffe Fibroadenom und Cystadenoma phylloides nicht streng getrennt werden. Diese beiden Tumoren werden einander oft gleichgesetzt. Da die maligne Entartung der Cystadenome nichts Seltenes darstellt, können die statistischen Angaben nur bedingt Verwendung finden. Das Alter der Frauen, in welchem solche Geschwülste am meisten beobachtet werden, liegt zwischen 40 und 50 Jahren, extreme Werte sind das 26. und 91. Lebensjahr. Das mittlere Erkrankungsalter geben *Ott und Ruef* mit 43 Jahren an. Die maligne Entartung eines Fibroadenoms scheint im Durchschnitt bei jüngeren Frauen aufzutreten als das Mamma-Carcinom (*Mignani, Rottino, Ott und Ruef, Anderson, Curran und Dodge, Harrington und Miller*). Über die Häufigkeit der malignen Entartung können keine zahlenmässigen Angaben gemacht werden. Sie wird im gesamten als extrem selten bezeichnet (*Mignani, Schultz-Brauns, Evans*). Der Anteil der aus Fibroadenomen entstandenen sarkomatösen Tumoren ist — ent-

sprechend der Seltenheit der Sarkome — grösser. So beobachteten *Curran* und *Dodge* in 6 von 39 und *Fox* in 2 von 60 Sarkomen die Entstehung aus einem Fibroadenom. Einen Sonderfall von maligner Entartung eines Fibroadenoms behandeln *Rottino* und *Robb-McFarlane*, nämlich das Osteoidsarkom. In 10 von 25 von *Rottino* untersuchten Fällen soll dieser Tumor aus einem Fibroadenom entstanden sein.

Beitrag zur Frage der Induktion

Die Tatsache, dass in den Metastasen des maligne entarteten Fibroadenoms wiederum mesenchymale und epitheliale Komponenten auftreten, wirft das Problem der Entstehung dieses zweigeweblichen Tumors auf. Auf die Abtrennung des Fibroadenoms von der Hypertrophie und der chronischen Mastitis und auf die Frage der blossen Hyperplasie sei hier nicht eingegangen. Das Fibroadenom wird als besonderer, gutartiger Tumor der Mamma aufgefasst. Es stellt sich nun die Frage, in welcher Beziehung die beiden Anteile, das Epithel der Gänge und das fibröse Stroma, zueinander stehen.

Nach *v. Albertini* findet sich im histologischen Bild des Adenoms eine deutliche Epithelproliferation in Form von Zellen mit vergrösserten und gegeneinander verschobenen Kernen, die eine Mehrstufigkeit vortäuschen. In den zentralen, älteren Teilen des Tumors kann man zuweilen eine beginnende Wucherung des Bindegewebes feststellen, welche der Epithelproliferation nachfolgt. So leitet das Adenom zum perikanalikulären Fibroadenom über. Derselbe Prozess findet sich auch im intrakanalikulären Fibroadenom, doch ist hier die sekundäre Bindegewebswucherung nicht konzentrisch um die proliferierenden Bläschen erfolgt, sondern unregelmässig. *Masson* glaubt, dass beim perikanalikulären Fibrom die vom Epithel neu geformten Gänge sekundär vom Bindegewebe als Mantel umgeben werden. Für das intrakanalikuläre Fibroadenom ist er jedoch der Meinung, dass das Bindegewebe den Wachstumsanreiz gebe, das Epithel bedecke nur die neu gebildeten Oberflächen. Dieser Theorie schliesst sich *Anderson* an. Er stellt wiederum auf die Entstehung der perikanalikulären Fibroadenome ab.

Diese Hypothese des primären Bindegewebewachstums mit nachfolgender oder induzierter Epithelproliferation wird durch verschiedene Argumente belegt. Die Dominanz des Bindegewebes, das auf den intrakanalikulären Bindegewebsauswüchsen gestreckte Epithel und die maligne Entartung hauptsächlich in sarkomatöser Richtung werden von *Stewart* als Gründe dafür aufgeführt. Einen wichtigen Beitrag zum Problem leistet *Demetarakopoulos* mit seiner dreidimensionalen Rekonstruktion eines

zufällig in einer Probeexcision gefundenen, winzigen Fibroadenoms. Die Modelldarstellung ermöglichte ihm, einen durch den Tumor ziehenden Gang von seiner Mündung ab bis zum terminalen Acinus im gesunden Mammagewebe zu verfolgen. Dabei konnten folgende Tatsachen erhoben werden:

1. Die Cysten formen sich nicht durch Wachsen der Wandung, sondern durch Erweiterung des proximalen Teils eines durch das vorwachsende Bindegewebe verlegten Ganges.
2. Das Epithel wird auf den Bindegewebswucherungen atrophisch und kann verschwinden, wenn sich zwei gegenüberliegende Massen berühren.
3. An allen denjenigen Stellen mit genügender Möglichkeit zur Epithelwucherung zeigt sich keine.

Diese Tatsachen sprechen also für eine neoplastische Bindegewebswucherung mit Epithelhyperplasie.

Curran und *Dodge*, welche vor allem die Metastasen studieren, und auch hier epitheliale und mesenchymale Anteile finden, glauben, dass entweder das sarkomatös entartete, metastasierende Bindegewebe das Epithel zum Wachstum induzieren könne oder dass der gleiche Wachstumsstimulus auf beide einwirke. Es ist jedenfalls eine sehr enge Beziehung zwischen den beiden Elementen festzustellen, was Anlass gibt, von einer Mischgeschwulst zu sprechen.

Diese Ansicht vertritt *Willis*, der — im Gegensatz zu den Vertretern des epithelialen Tumors — im Bindegewebe nicht nur den Stützapparat, sondern ein selbständig neoplastisch wucherndes Gewebe sieht. *Tendeloo* widerlegt die Ansicht, es handle sich um einen nur bindegewebigen Tumor mit der Begründung, das Epithel weise auf den stark vergrößerten Oberflächen keine Dehnungszeichen auf. Dies ist auch das Ergebnis der Studien von *Chalatow* über die adenomatösen Neubildungen der Mamma. Er nimmt an, dass der Grad der Differenzierung des Epithels um so stärker sei, je weniger das Bindegewebe wuchere.

Die gleichzeitige Proliferation beider Gewebe kann auch als Reaktion auf den gleichen Stimulus aufgefasst werden, welcher nach *Evans* und *Dawson* zu einem herdweise aktivierten, umschriebenen Tumorwachstum führe. Nach der Ansicht von *Ribbert* sind die Grundlagen der Tumorgenese die Ausschaltung von Gewebskeimen aus ihrem normalen Verband. Für die Entstehung des Fibroadenoms der Mamma können danach Keime verantwortlich gemacht werden, die während der embryologischen Entwicklung den Zusammenhang mit dem übrigen Gewebe der Mamma verloren haben. Dafür sprechen das Fehlen der Ausführungsgänge und auch das Fehlen von Verbindungen zwischen den Drüsenräumen des Tumors

und denjenigen des normalen Drüsenkörpers. Auch das isolierte Gefäßsystem weist auf diese Möglichkeit hin. Vor Ribbert hat schon *Wilms* als Ausgangspunkt des Fibroadenoms eine solche Keimanlage vermutet, welche später durch exogene Faktoren wachse und zum Tumor werde. *Albrecht* erwähnt als erster die Möglichkeit der später erworbenen Zellabtrennung, die bei der Differenzierung des Drüsengewebes zustande kommen könne.

In seiner zusammenfassenden Arbeit über das Fibroadenom kommt *Mignani* nach Durchsicht der Literatur zu folgendem Resultat: Als Substrat für die Tumorentwicklung muss eine Abtrennung von Tumorkernen angenommen werden, welche epitheliale und bindegewebige Anteile enthalten. Hormonelle Einflüsse stimulieren sie in ihrem Wachstum.

Zusammenfassung

Pathologisch-anatomischer Bericht über ein malignes Fibroadenom der Mamma mit Metastasen. Derartige Geschwülste sind sehr selten und zeigen sehr verschiedenartige Aspekte. Typisch ist die Eigenschaft, lokale Rezidive zu bilden und erst spät hämatogen zu metastasieren. Die statistischen Angaben sind — dem kleinen Krankengut entsprechend — nicht zu verwerten. Die Frage der malignen Entartung des Fibroadenoms ist ungeklärt. Es wird die Induktion eines Tumoranteils durch die andere Geschwulstkomponente in Betracht gezogen. Je nach dem histologischen Bild der Tumoren wird teilweise der bindegewebige Anteil als der primär wachsende angesehen. Andere Autoren glauben, dass das Epithel der hauptsächlich proliferierende Teil sei. Es bleibt auch die Möglichkeit bestehen, dass beide Gewebekomponenten gleichzeitig zum Wachstum gelangen. Im Laufe der Entwicklung können sie als Gewebskeime aus dem normalen Verband isoliert worden sein.

Literaturverzeichnis

- Albertini A. v.: Histologische Geschwulst Diagnostik, Georg Thieme, Stuttgart 1955.
- Anderson W. A. D.: Pathology, Mosby & Co., St. Louis 1961.
- Chalatow S.: Studien über adenomatöse Neubildungen der Brustdrüse, Virchow Arch. path. Anat. 209/22 (1912).
- Curran und Dodge: Sarcoma of the Breast, J. clin. path. 15/1 (1962).
- Dawson: A Histological Study of the Normal Mamma in Relation to Tumor Growth Edin. Med. J. 41/653 (1934) und 42/569 und 633 (1935).
- Demetrakopoulos N. J.: Three-Dimensional Reconstruction of a Human Mammary Fibroadenoma, Quart. Bull of Northw. Univ. Med. School 32/3/221 (1958).
- Evans W.: Histological Appearances of Tumors, Livingstone Ltd., London 1956.
- Fox: Sarcoma of the Breast, Ann. Surg. 100/401 (1934).
- Grimes, Fenston, Bell: Sarcomas of the Breast, Surg. Gyn. Obst. 96/693 (1953).
- Harrington & Miller: Malignant Changes in Fibroadenoma of the Mammary Gland Surg. Gyn. Obst. 70/615 (1940).
- Heber J.: Ztschr. Krebsforschung 66, 274 (1964).
- Kaufmann: Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie, II/1, De Gryter & Co., Berlin 1957.
- Massimo e Boffi: Il fibroadenoma della mamella, Arch. de Vecchi, 28/333 (1958).
- Masson P.: Tumeurs humaines, Librairies Maloine, Paris 1956.
- Mignani E.: Alcune Osservazioni di trasformazione sarcomatosa del fibroadenoma mammario, Arch. de Vecchi Anat. Patol. 24/1291 (1956).
- Nicholson: Studies on Tumor Formation, Kapitel 7 „The Mixed Tumors“, Guys Hosp. Rep. 74/81 (1924).
- Ott und Ruef: Sarkome der Brustdrüse, Langenbecks Archiv der klin. Chir. 297/557 (1961).
- Ribbert: Geschwulstlehre, Bonn 1914.
- Robb P. M., A. McFarlane: Two Rare Breast Tumors, J. Path. Bact. 75/2/293 (1958).
- Rottino A., Howley: Osteoid Sarcoma of the Breast, Arch. path. 40/44 (1945).
- Schultz-Brauns O., Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie VII/2, 1933.
- Stewart: Tumors of the Breast, Armed Forces Institute of Pathology, Washington 1950.
- Tendeloo: Allgemeine Pathologie, Springer, Berlin, 2. Auflage 1925.
- Virchow R.: Vorlesungen über Pathologie, „Die krankhaften Geschwülste“, Berlin 1864/65.
- Willis: Principles of Pathology, Butterworths, London 1950.
- Pathology of Tumors, Butterworths, London 1948.

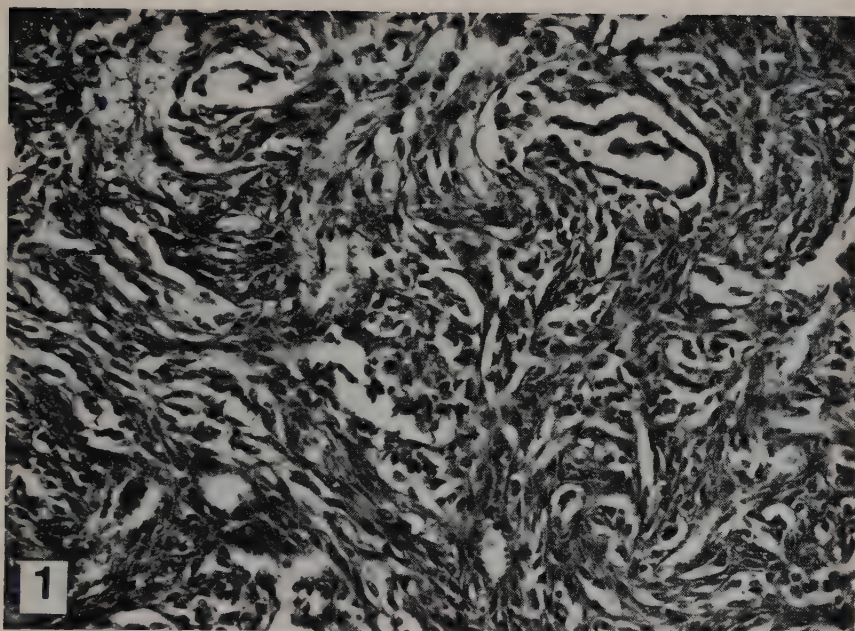


Abbildung 1

Malignes Fibroadenoma mammae. Metastase im Mediastinum.
Drüsenbildungen neben sarkomatöser Umwandlung des Stützgewebes.

S. N. 1452/61

Vergr. 1:160

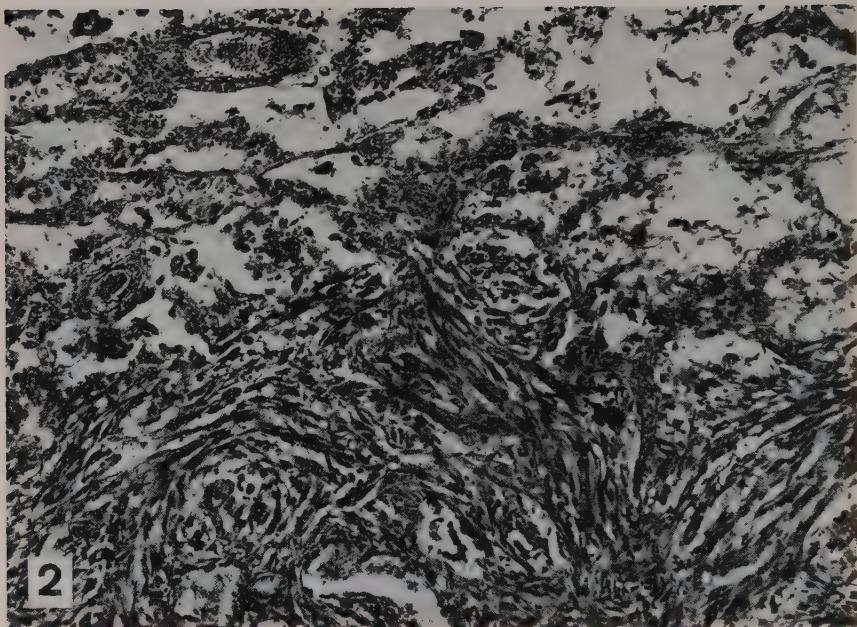


Abbildung 2

Malignes Fibroadenoma mammae. Metastase der Lunge. Starke sarkomatöse
Verwilderung des bindegewebigen Anteiles neben vereinzelten Adenombildungen.
S. N. 1452/61

Vergr. 1:100

